Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

DER EINFLUSS VON PRACTOLOL AUF DEN BRONCHIALSPASMUS VON ASTHMATIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Ingrid Roetscher
aus Berlin

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin

im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Direktor: Professor Dr.med. Herbert H e r x h e i m e r

DER EINFLUSS VON PRACTOLOL AUF DEN BRONCHIALSPASMUS VON ASTHMATIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der ehem.

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ingrid Roetscher

aus Berlin

ehem.Dekan: Professor Dr.med. Herbert Lax

Referent: Professor Dr.med. Herbert Herxheimer

Korreferent: Professor Dr.med. Dietrich Lerche

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Promoviert am 15.10.1970

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
Material und Methode	5
Ergebnisse	10
Diskussion	13
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	20
Tabellen und Abbildungen	23
Lebenslauf	34

Einleitung

Die Katecholamine greifen, je nach dem Erfolgsorgan, mit unterschiedlicher Wirkung am sympathischen Nervensystem an. Diese ursprünglich auf DALE (1906) zurückgehende Theorie wurde von AHLQUIST (1948) bestätigt. Er unterscheidet zwei Arten von adrenergischen Rezeptoren. Die alpha - Rezeptoren verursachen hauptsächlich eine Konstriktion der glatten Muskulatur in den Hautgefäßen. Ihr Überträgerstoff ist das Noradrenalin. Dagegen bewirkt das Adrenalin über die Reizung der beta - Rezeptoren z.B. eine Herzmuskelkontraktion mit erhöhtem Sauerstoff - Verbrauch, während die Bronchialmuskulatur gleichzeitig mit einer Erschlaffung und Erweiterung der Bronchien reagiert. Daraus folgern LANDS und BROWN (1964) und LANDS, ARNOLD, McAUCLIFF, LUDUENA und BROWN (1967), daß es auch zwei Sorten von beta - Rezeptoren geben müsse. Sie trennen die $beta_1$ - Rezeptoren im Herzmuskel von den $beta_2$ - Rezeptoren in den Bronchien.

Das als beta - Rezeptoren - Blocker bekannte Propranolol (1-Isopropylamino-3-(1-naphthyl-oxy)-propan-2-ol) wurde von BLACK, CROWTHER, SHANKS, SMITH und DORNHORST (1964) näher untersucht. Sie fanden es zehnmal wirksamer als seinen Vorläufer, das Pronethalol, welches bei Mäusen eine Lymphosarkomatose des Thymus hervorruft und sich daher für die Therapie beim Menschen als nicht brauchbar erwies.

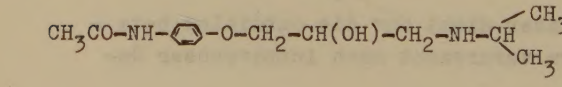
$-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-NH-CH<^{CH_3}_{CH_3}$ PROPRANOLOL

Propranolol hemmt aber nicht nur die cardialen beta - Rezeptoren, sondern verursacht nach intravenöser Ga-

be (McNEILL, 1964; MEIER, LYDTIN, ZÖLLNER, 1966) auch eine Bronchokonstriktion bei Asthma. Es reduziert deutlich das exspiratorische Volumen nach forziertem Exspirationsstoß (FEV_1 = Forced Expiratory Volume) und führt zu einer Zunahme des bronchialen Strömungswiderstandes (AWR = Airway Resistance). Seine Verwendungsmöglichkeit bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung wird hiermit erheblich begrenzt. Die Veränderungen der Lungenfunktion treten aber nicht nur bei Asthmatikern auf sondern auch bei Gesunden (McNEILL und INGRAM, 1966; MEIER et al., 1966; MACDONALD und McNEILL, 1967). Sie empfinden zwar subjektiv keine Beeinträchtigung, aber die objektive Messung mit dem Ganzkörperplethysmographen ergibt eine erhöhte AWR. ZAID und BEALL (1966) konnten eine mit Histamin bzw. Acetylcholin hervorgerufene Bronchialverengung mit Propranolol verstärken.

Bei lokaler Anwendung des Propranolols als Aerosol hat der beta - Blocker sowohl beim Meerschweinchen als auch beim asthmakranken Menschen eine bronchokonstriktorische Wirkung (OUELETTE und REED, 1966; HERXHEIMER, 1967; HERXHEIMER und LANGER, 1967; LANGER, 1967). Sie ist abhängig von dem Ausmaß des Bronchospasmus vor Versuchsbeginn und von der zugeführten Menge der Substanz und läßt sich z.B. durch Inhalieren von Atropin oder Hexamethonium kupieren.

Ein chemisch dem Propranolol ähnliches Präparat ist das I.C.I. 50 172, welches jetzt unter dem Namen Practolol oder Eraldin bekannt ist (4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)acetanilid).



PRACTOLOL

Es wird als beta - Rezeptoren - Blocker mit selektiver Beeinflussung der $beta_1$ - Rezeptoren am Herzen beschrieben (BARRETT, CROWTHER, DUNLOP, SHANKS, SMITH, 1968; DUNLOP und SHANKS, 1968; GIBSON und SOWTON, 1968; MACDONALD und McNEILL, 1968; ARESKOG und ADOLFSSON, 1969; MEIER, 1969; GEORGE, NAGLE, PENTECOST, 1970; SANDLER und CLAYTON, 1970).

Vorliegende Arbeit soll zeigen, inwieweit eine lokale Gabe von Practolol mit Hilfe der Aerosolmethode die Atemfunktion von Asthmakranken verändert, d.h. ob ein bronchokonstriktorischer Effekt, wie er bei Propranolol die Regel ist, bei Practolol ausgeschlossen werden kann.

Material und Methode

An den vorliegenden Untersuchungen nahmen 22 poliklinische Patienten mit Asthma bronchiale teil, davon 11 Frauen zwischen 36 und 68 Jahren und 11 Männer zwischen 30 und 68 Jahren (Durchschnittsalter 55 Jahre). 12 Patienten (7 Frauen, 5 Männer) litten an einem infektiven oder endogenen Asthma, 7 (2 Frauen, 5 Männer) an einem allergischen oder exogenen Asthma und 3 (2 Frauen, 1 Mann) an einem Asthma vom gemischt allergisch - infektiven Typ. Die Erkrankungsdauer lag zwischen 6 Monaten und 42 Jahren (im Mittel 13 Jahre).

Die Patienten wurden symptomatisch mit Kalium jodatum behandelt, hatten für die Nacht gewöhnlich Promethazin und für interkurrente Atemnotanfälle Isoprenalin - bzw. Orciprenalin - Tabletten oder - Aerosol. 13 von ihnen standen unter einer Dauermedikation von 5 - 20 mg Prednison bzw. 4 - 12 mg Triamcinolon. Sie befanden sich zur Zeit der Untersuchung in einem anfallsfreien Intervall und hatten mindestens zweieinhalb Stunden vor Beginn der Testung zum letzten Mal Aludrin bzw. Alupent benutzt.

Zur Bestimmung der Lungenfunktion wurden die nicht - - forzierte Vitalkapazität (VK) und der maximale Exspirationsstrom (Peak Expiratory Flow = PEF) benutzt.Beide wurden am sitzenden Patienten bestimmt. Die Vitalkapazität wurde mit einem widerstandsarmen Benedict - Roth - Spirometer gemessen. Das Verschwinden des Sauerstoffs infolge der Atmung der Versuchsperson und der gebildeten und durch Natronkalk absorbierten Kohlensäure aus der Spirometerglocke wurde durch einen ständigen Zustrom von Sauerstoff durch ein Rotameter kompensiert. (s. Abb.1)

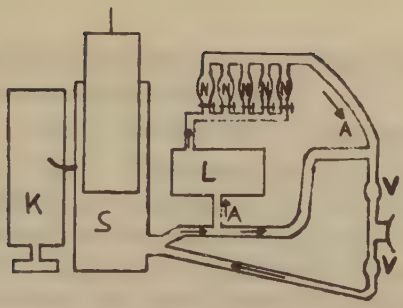


Abb. 1: Geschlossenes Spirometersystem für die gleichzeitige Produktion und Einatmung eines Aerosols:
V = Ventil zum Ein- und Ausatmen; S = Spirometer; K = Kymograph; A = Aggregat im Einatmungsschlauch, bestehend aus Kompressionspumpe und 5 Verneblern (N) zur Produktion des Aerosols. Die Luftpumpe (L) entnimmt Luft aus dem Hauptkreislauf, komprimiert sie und sendet sie durch denjenigen Vernebler, dessen Klemme geöffnet ist. Die mit Aerosol beladene Luft geht dann in den Einatmungsschlauch zurück und wird von der Versuchsperson eingeatmet.
(entnommen "Therapie des Asthma bronchiale" von Prof.Dr.med.H.Herxheimer, London und Berlin, Schwabe & Co. Basel/Stuttgart, 1956).

Die Geschwindigkeit des Kymographen betrug 15 mm/Min. Um eine willkürliche Beeinflussung der Vitalkapazität durch den Probanden zu verhindern, wurden für ihn die Ventilationskurven verdeckt. Für die Messung der Vitalkapazität wurde der Patient aufgefordert, am Ende einer gewöhnlichen Exspiration so tief wie möglich aus - und im Anschluß daran maximal einzuatmen. Als nicht - - forzierte Vitalkapazität wurde die Distanz vom tiefsten Punkt der Exspiration bis zum höchsten Punkt der Inspiration, gemessen in Millilitern, bezeichnet. Gegen die Messung der Vitalkapazität vom Punkt der maximalen Einatmung sprechen Untersuchungen von HERXHEIMER (1956; zit. nach BARTELHEIMER, 1967). Für die Ermittlung der basalen Werte wurde zu Beginn der Studie mehrmals die Vitalkapazität bestimmt. Der

Durchschnitt der drei höchsten, nicht mehr als 150 ml (± 1.5 - ± 5 %) voneinander abweichenden Werte galt als Basiswert (HERXHEIMER, 1956; 1963).

Der maximale Exspirationsstrom (PEF) in Litern / Minute wurde mit dem Pneumometer nach WRIGHT und McKERROW (1959) gemessen. Dieser Apparat gibt das maximal ausgeatmete Volumen im Beginn eines forzierten Exspirationsstoßes wieder. Die Werte sind deutlich abhängig von Körper - Größe, Alter und Geschlecht (LEONARDS, 1966). Auch für den Peak Expiratory Flow wurde aus drei Werten, die nicht mehr als 30 l / Min. auseinanderlagen, das Mittel berechnet (HERXHEIMER, 1963) und als Basiswert benutzt.

Im Anschluß an diese Voruntersuchungen wurde Practolol über den Nebenkreislauf des Spirometers vernebelt. Dazu dienten Lewlab - Inhaler (Fa. Lewis Ltd., Leeds 9), die das Aerosol unter einem gleichmäßigen Druck von 0.5 atü mit einem durchschnittlichen Tröpfchendurchmesser von 2.5 - 3.0 μ zerstäuben. Der Kymograph registrierte ständig die Atemkurven während der Inhalation. Auf einen vorausgehenden Placeboversuch wurde verzichtet, weil das Aerosol ohne Wissen des Probanden der Einatmungsluft beigefügt wurde.

Von der inhalierten Aerosolmenge werden sowohl beim Asthmatiker als auch beim Gesunden etwa 80 % in den Lungenalveolen retiniert (HERXHEIMER und STRESEMANN, 1961).

Zur Inhalation des beta - Blockers diente anfänglich eine 1 % ige in Aqua dest. zubereitete Lösung von Practolol. Für die vollständige Lösung der Substanz war eine Temperatur von 81° C. notwendig. Mit dem 1 % igen Aerosol wurden (s.Tab.1) in 60 Sekunden 0.36 mg Practolol vernebelt, d.h. entsprechend den

Untersuchungen von HERXHEIMER und STRESEMANN (1961) 0.29 mg in der Lunge retiniert.

Um den Einfluß höherer Dosen beurteilen zu können, wurde später bei einer Temperatur von 62° C. eine 2 % ige Lösung aus 50 % Aqua dest. und 50 % Glyzerin hergestellt. Von dem 2 % igen Practolol - - Aerosol wurden bis zu 13.32 mg in 540 Sekunden = 9 Minuten vernebelt, was einer insgesamt eingeatmeten Dosis von 10.66 mg entspricht.

Tab. 1:

Zeitdauer und Menge des vernebelten bzw. retinierten Practolol - Aerosols (die 1 % ige und die 2 % ige Lösung wurden mit Inhalern von unterschiedlicher Kapazität / Zeiteinheit vernebelt)

	Dauer der Inhalation (Sekunden)	vernebelte Menge an Practolol (mg)	80% retinierte Menge an Practolol (mg)
1% ige Practolol-Lösung	30"	0.18	0.14
	60"	0.36	0.29
	120"	0.72	0.58
	240"	1.44	1.15
2% ige Practolol-Lösung	30"	0.74	0.59
	60"	1.48	0.78
	90"	2.22	1.78
	240"	5.92	4.74
	540"	13.32	10.66

Nach Beendigung der jeweiligen Practolol - Inhalation wurden die Vitalkapazität, der maximale Exspirations-

strom sowie die Pulsfrequenz im Abstand von 1, 5 und 10 Minuten gemessen. Da nicht vorauszusehen war, wie der Patient auf die Substanz reagieren würde, wurde anfangs mit der geringen Menge von 0.36 mg (≙ 0.29 mg retiniert) begonnen. Wenn insgesamt 10 Minuten nach dieser Dosis keine Reaktion bei den aufgezeichneten Werten der Lungenfunktion zu erkennen war, wurde die Verneblung fortgesetzt, d.h. die verabfolgte Dosis bis zu einem Maximum von 13.32 mg (≙ 10.66 mg retiniert) erhöht.

Falls sich nach einer Inhalation Bronchialspasmus einstellte (sichtbar an der Reduktion der graphisch registrierten Vitalkapazität bzw. des Peak Expiratory Flow), wurden etwa bis zu 10 Minuten abgewartet, ob sich der Spasmus von allein zurückbildete. Der Patient wurde außerdem nach seinem subjektiven Befinden befragt, wenn er nicht bereits von sich aus eine erschwerte Atmung angegeben oder zu husten begonnen hatte. Wenn keine spontane Besserung eintrat, wurden 0.72 - 1.44 mg (≙ 0.58 - 1.15 mg retiniert) einer 2 % igen Isoprenalinlösung vernebelt. Dadurch konnte der Spasmus innerhalb von wenigen Minuten beseitigt werden.

Ergebnisse

Von den 22 Patienten, die zwischen 0.18 mg und 13.32 mg (≙ 0.14 - 10.66 mg) Practolol in 30 bzw. 540 Sekunden = 9 Minuten inhalierten (s. Tab. 1), wiesen 18 (82 %) im Anschluß hieran keinerlei Zeichen eines vermehrten Bronchospasmus auf. Weder die Vitalkapazität noch der maximale Exspirationsstrom wurden vermindert. Es trat auch kein Husten auf.
2 Frauen und 2 Männer (22 %) reagierten positiv.

Pat. 1 (♂ Ol.):
61 jähriger Patient.Seit dem 11. Lebensjahr regelmäßig im Frühjahr und Herbst fieberhafte Erkältungen mit Husten und Auswurf, sowie Belastungsatemnot. Seit dem 20. Lebensjahr zusätzlich nächtliche Ruhedyspnoe.
Diagnose: Asthma bronchiale vom endogenen oder infektiven Typ.
Therapie: Triamcinolon - Erhaltungsdosis 12 mg / die; Isoprenalin - bzw. Salbutamol - Inhalationen bei Bedarf.

Pat. 2 (♀ G.):
55 jährige Patientin.Seit dem 26. Lebensjahr besonders in den Wintermonaten nach Erkältungen nächtliche Atemnotanfälle.
Haut - Test: stark positiv auf Hausstaub.
Diagnose: Asthma bronchiale vom gemischt allergisch - - infektiven Typ.
Therapie: Prednison 7.5 mg / die; Orciprenalin oral bei Bedarf.

Pat. 3 (♀ H.):
55 jährige Patientin.Im Anschluß an Pertussis mit 27 Jahren ständige Hustenanfälle mit vermehrtem Auswurf und Belastungsatemnot. Seit dem 35. Lebensjahr

auch nachts Anfälle von Dyspnoe.
Haut - Test: deutlich positiv auf verschiedene Gras - und Blüten - Pollen sowie auf Hausstaub.
Diagnose: Asthma bronchiale vom exogenen oder allergischen Typ.
Therapie: Prednison 20 mg / die; Orciprenalin bzw. Salbutamol oral bei Bedarf, 50 mg Promethazin zur Nacht.
Pat. 4 (♂ Or.):
30 jähriger Patient.Seit 6 Monaten Atemnot besonders in den frühen Morgen - und Abend - Stunden mit Symptomen einer vasomotorischen Rhinitis.
Haut - Test: positiv auf Hausstaub und die Hausstaubmilbe.
Diagnose: Beginn eines Asthma bronchiale vom exogenen oder allergischen Typ.
Therapie: Dexamethason - Pulver o.4 mg / die zum Einstäuben in die Nase; Isoprenalin oral bei Bedarf.

Die Ergebnisse bei Pat. 1 (♂ Ol.) sind in Tab. 2 und in den Abb. 2a und 2b wiedergegeben. Diese zeigen die Veränderungen der Vitalkapazität und des maximalen Exspirationsstromes. Es wurden (Abb. 2a) 1.44 mg (≙ 1.15 mg retiniert) an Practolol innerhalb von 240 Sekunden vernebelt, was nach 5 bzw. 7 Minuten zu einer Reduktion der Vitalkapazität um 39 % und des Peak Expiratory Flow um 45 % führte. 1 Minute nach der Inhalation von 1.2 mg (≙ 0.96 mg retiniert) Isoprenalin war der Bronchialspasmus behoben. Eine Woche später wurde der Versuch mit der geringeren Menge von 0.18 mg (≙ 0.14 mg retiniert) Practolol wiederholt (s.Abb. 2b). Hierbei kam es erneut nach 5 Minuten zu einer deutlichen bronchialen Obstruktion mit einer Verminderung der Vitalkapazität um 23 % und des Peak Expiratory Flow um 24 %.Nach beiden Ver-

suchen klagte der Patient im Anschluß an die Inhalation spontan über beträchtliche Atemnot.
Auch bei Pat. 2 (♀G.) wurde eine weitere Exposition mit Practolol vorgenommen. Hier waren ebenfalls die Vitalkapazität und der Peak Expiratory Flow nach 13.32 mg (≙ 10.66 mg retiniert) um 21 % bzw. 45 % reduziert (s.Tab. 3 und Abb. 3). Durch 1.44 mg (≙ 1.15 mg retiniert) Isoprenalin konnte der Bronchialspasmus rasch beseitigt werden.

Patientin H. (Pat. 3) klagte ebenso wie Pat. 1 nach der Inhalation des beta - Blockers über Beklemmungen auf der Brust. Sie verspürte ihren Beginn nach 2.22 mg (≙ 1.77 mg retiniert) Practolol. Die Vitalkapazität zeigte nach 10 Minuten eine Herabsetzung um 14.5 %,während der Peak Expiratory Flow sogar um 36.5 % gesunken war. (s.Tab. 3 und Abb. 4)

Bei Pat. 4 (♂ Or.) nahm nur der maximale Exspirationsstrom ab, nicht aber die Vitalkapazität. Je mehr Practolol verabfolgt wurde, desto stärker verringerte sich der Peak Expiratory Flow (s.Tab. 4 und Abb. 5). Er war 10 Minuten nach einer Dosis von 13.32 mg (≙ 10.66 mg retiniert) um 23 % vermindert und hatte 1 Minute nach 1.17 mg (≙ 0.94 mg retiniert) Isoprenalin wieder den Ausgangswert erreicht.

Die Kontrolle der Pulsfrequenz wies weder bei den 18 negativen noch bei den 4 positiven Asthmatikern eine deutliche Veränderung auf. Eine signifikante Verminderung war also nicht eingetreten.

Diskussion

Bei den meisten in dieser Arbeit untersuchten asthmakranken Personen (82 %) führte die Inhalation von Practolol zu keiner Kontraktion der Bronchien. Nur in 4 Fällen (18 %) ergab sich eine bronchospastische Wirkung. Dieser Befund scheint im Gegensatz zu den Ergebnissen von MACDONALD und McNEILL (1968) zu stehen. Diese behaupten, daß man mit Practolol auch bei Asthmatikern selektiv die cardialen $beta_1$ - - Rezeptoren ohne erhebliche Nebenwirkungen auf das Bronchialsystem blockieren könne. Ihre zehn Asthmakranken, denen sie 15 mg Practolol intravenös verabreicht hatten, klagten weder über direkte Atemnot noch über Beeinträchtigung ihrer Atmung durch Husten. Dagegen wurden durch die intravenöse Gabe von 5 mg Propranolol (Dociton) neun von ihnen dyspnoisch und zeigten Giemen über den Lungen. Aber die Tabelle von MACDONALD und McNEILL (1968) ergibt nach Practolol bei vier Patienten eine Zunahme des Luftwegwiderstandes (AWR, gemessen mit dem Ganzkörperplethysmographen) zwischen 22 % und 88 % (im Mittel 48 %). Das exspiratorische Volumen nach forziertem Exspirationsstoß (Atemstoßtest pro Sekunde = Forced Expiratory $Volume_1$ = FEV_1) verringerte sich ebenfalls bei fünf ihrer Patienten und zwar um 13 % bis 17 % (im Durchschnitt um 15 %). Diese Zahlen geben einen deutlichen Hinweis darauf, daß ein Bronchospasmus bestanden haben muß, obwohl die Asthmatiker subjektiv nichts empfunden zu haben scheinen. Dagegen hatten zwei Asthmakranke in der vorliegenden Untersuchung stark ausgeprägte Atembeklemmungen und Husten, besonders Pat. 1 (♂ Ol.). Erfahrungsgemäß

werden Atemverschlechterungen von asthmatischen Patienten erst bemerkt, wenn sich ihre Lungenfunktion beträchtlich vermindert hat (HERXHEIMER, 1956). Falls die Vitalkapazität nur um 10 - 15 % und der maximale Exspirationsstrom nur um 20 - 25 % sinken, erwähnen die meisten Patienten spontan keine Beschwerden über eine Herabsetzung ihres Atemvermögens. Sie tun es in der Regel erst auf näheres Befragen hin, wenn sie ihre augenblickliche Atmung mit dem ursprünglichen Zustand vergleichen sollen. Es ergibt sich hieraus, daß zwischen den hier beschriebenen Ergebnissen und denen von MACDONALD und McNEILL (1968) kein grundsätzlicher Unterschied besteht. In beiden Studien ist es bei einigen Patienten zu einer deutlichen Einschränkung der Lungenfunktion gekommen. Sie unterscheiden sich lediglich dadurch, daß zwei von den hiesigen Versuchspersonen auch spontan über Atemnot geklagt haben. POWLES, SHINEBOURNE und HAMER (1969) haben ähnliche Untersuchungen wie MACDONALD und McNEILL durchgeführt. Sie haben intravenös 20 mg Practolol nach der Inhalation von Isoprenalin gegeben und gefunden, daß bei fünf von neun Asthmatikern die FEV_1, die durch das vorher inhalierte Isoprenalin erhöht worden war, durch Practolol signifikant (um 25 %) erniedrigt wurde, also noch stärker als in der Studie von MACDONALD und McNEILL. PALMER, LEGGE, HAMILTON und DIAMENT (1969) verabreichten asthmatischen Personen ebenfalls 20 mg Practolol intravenös. Die Wirkung des Practolols auf die Lungenfunktion dieser Asthmatiker ist in diesem Versuch aber nicht zu beurteilen, da die Verfasser nur die prozentualen Durchschnittswerte für alle Patienten angegeben haben. Es läßt sich also nicht ersehen, bei wievielen der 11 Personen Practolol die Atmung beeinträchtigt hat. Im Durchschnitt hat die FEV_1 um etwa 10 % abgenommen. Es ist

also anzunehmen, daß bei einigen der Versuchspersonen ein signifikanter Bronchialspasmus aufgetreten ist.

SANDLER und CLAYTON (1970) haben ebenfalls Untersuchungen über die beta - blockierende Wirkung von Practolol veröffentlicht. Sie gaben 80 mg Propranolol bzw. zwischen 200 mg und 600 mg Practolol zweimal täglich oral bei 16 Patienten mit Anfällen von Angina pectoris. Sie prüften deren Lungenfunktion mittels der FEV_1 und des mittleren Ausatmungsstoßes (Forced Mid - Expiratory Flow). Dabei fanden sie eine signifikante Reduktion beider Größen durch Propranolol, aber nicht durch Practolol. Sie schließen zwar aus ihren Befunden, daß man Practolol bei der Kombination von Angina pectoris und Asthma bronchiale uneingeschränkt anwenden kann. Da sie aber nicht mitteilen, ob und wieviel Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen unter ihren Versuchspersonen waren, erscheint ihre Schlußfolgerung unberechtigt und ohne Bedeutung für die hier vorliegenden Ergebnisse.

Auch ARESKOG und ADOLFSSON (1969) und GEORGE, NAGLE und PENTECOST (1970) konnten keinen negativen Einfluß von Practolol auf die Bronchialmuskulatur feststellen. Von ihren 19 bzw. 27 Patienten mit pectanginösen Symptomen hatten jedoch nur 1 bzw. 2 eine chronische Bronchitis. Sie berichten, daß symptomatisch kein Bronchospasmus bestanden habe oder verursacht worden sei, weil kein Husten auftrat. Lungenfunktionsprüfungen wurden aber nicht durchgeführt. Außerdem ist die Zahl dieser drei Patienten zu gering, um eine allgemein gültige Beurteilung zu erlauben. Denn auch bei den ersten neun Patienten der hier vorliegenden Arbeit entstand keine Bronchokonstriktion. Wenn also das Practolol nicht einer größeren Anzahl von Probanden mit Asthma bronchiale verabfolgt worden

wäre (im ganzen hier 22), hätte sich das gleiche negative Resultat ergeben wie bei den oben genannten Verfassern.

Ein Unterschied gegenüber den Untersuchungen der übrigen Autoren besteht in der Art der Applikation. MACDONALD und McNEILL (1968), ARESKOG und ADOLFSSON (1969) sowie PALMER et al. (1969) gaben Practolol intravenös. GEORGE et al. (1970) und SANDLER und CLAYTON (1970) verabreichten es oral. In der hiesigen Studie wurde es jedoch, wie auch seinerzeit das Propranolol (HERXHEIMER, 1967; HERXHEIMER und LANGER, 1967; LANGER, 1967) mittels der Aerosolmethode verabfolgt. Ihr Vorteil besteht darin, daß das zu prüfende spasmogenetisch wirkende Präparat lokal unmittelbar auf die Bronchialschleimhaut einwirken kann. Es wird nicht erst durch den gesamten Körper transportiert und durch die Blutflüssigkeit verdünnt. Seine Konzentration ist also bei der Aerosolmethode am Erfolgsorgan höher, und es wird eine viel geringere Substanzmenge benötigt, um einen Effekt zu provozieren. Zudem erlaubt die Inhalationsmethode im Gegensatz zur oralen oder intravenösen Gabe durch die ständige Registrierung der Atmung die fortlaufende Verfolgung ihrer Veränderung. Bei einem eventuell sich einstellenden Bronchialspasmus, der zuerst durch eine verringerte Atemtiefe sichtbar wird, kann das spasmuserzeugende Aerosol sofort abgestellt und durch Isoprenalin ersetzt werden.

Die hier an vier Patienten als spasmogenetisch ermittelten Practolol - Dosen können naturgemäß nicht als allgemein gültig angesehen werden. Es ist wahrscheinlich, daß kleinere wie größere Dosen einen ähnlichen Effekt gehabt haben würden. Bei Asthmatikern, deren Basiswerte von Tag zu Tag schwanken, ist es fast unmöglich, gleichmäßige Werte für eine spasmogene Sub-

stanz zu ermitteln. Hierzu wäre eine sehr viel größere Anzahl von Patienten und Einzelversuchen notwendig (HERXHEIMER, 1969). Hierauf ist verzichtet worden, denn es kam vor allem darauf an festzustellen, ob Practolol überhaupt einen Bronchialspasmus verursachen kann. Entscheidend für seine weitere klinische Verwendungsmöglichkeit ist das qualitativ positive Ergebnis. Der Grad der Organbeeinflussung ist von sekundärem Interesse.

Es ergibt sich also, daß Practolol kein absolut cardio - selektiver beta - Blocker ist, sondern daß es in einem wenn auch geringen Prozentsatz von Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung auch die bronchialen beta - Rezeptoren blockieren kann. Bei solchen Kranken wird daher, wie auch POWLES et al. (1969) betont haben, entsprechende Vorsicht geübt werden müssen. Die erste Anwendung der Substanz sollte mit geringster Dosierung erfolgen und ein auch bei Herzkranken verwendbarer Bronchodilator (z.B. Salbutamol) greifbar bereitstehen.

Zusammenfassung

1. Practolol, eine neue beta - blockierende Substanz, wurde als Aerosol 22 Patienten mit Asthma bronchiale verabreicht.
2. Bei 18 Patienten (82 %) ergab sich weder eine Änderung der Vitalkapazität (VK) noch des maximalen Exspirationsstromes (PEF). 4 weitere (18 %) Asthmatiker hatten aber eine deutliche Reduktion der VK und des PEF, welche durch Inhalation von Isoprenalin behoben werden konnte. Bei 2 dieser Patienten verursachte Practolol Atemnot.
3. Practolol kann nicht in allen Fällen als ein selektiver $beta_1$ - Blocker des Herzens betrachtet werden. Es sollte bei Asthmatikern nur mit Vorsicht Anwendung finden.

Summary

1. Practolol, a new beta - blocking agent, was given as an aerosol from a closed spirometer circuit to 22 patients with bronchial asthma.
2. In 18 patients (82 %) no change in vital capacity (VC) and peak expiratory flow (PEF) occured. In 4 others (18 %) there was a definite fall in VC and PEF, which promptly could be relieved by isoprenaline inhalation. In 2 of these practolol caused breathlessness.
3. Although this bronchoconstrictor effect can be expected only in a minority of asthmatic patients, caution is suggested in the use of practolol in patients with asthma or chronic bronchitis.

Literaturverzeichnis

AHLQUIST, R.P.: Amer.J.Physiol. 153, 586 (1948) "A study of the adrenotropic receptors"

ARESKOG, N.H.; ADOLFSSON, L.: Brit.med.J. 2, 601 (1969) "Effects of a cardio - selective beta - adrenergic blocker (I.C.I.50172) at exercise in angina pectoris"

BARRETT, A.M.; CROWTHER, A.F.; DUNLOP, D.; SHANKS, R.G.; SMITH, L.H.: Arch.exp.Path.Pharmak. 259, 152 (1968)

BARTELHEIMER, H.; JORES, A.: "Klinische Funktionsdiagnostik" 3. Auflage, Georg - Thieme - Verlag, Stuttgart, (1967)

BLACK, J.W.; CROWTHER, A.F.; SHANKS, R.G.; SMITH, L.H.; DORNHORST, A.C.: Lancet 1, 1080 - 1081 (1964) "A new adrenergic beta - receptor antagonist"

DALE, H.H.: J.Physiol. (Lond.), 34, 163 (1906)

DUNLOP, D.; SHANKS, R.G.: Brit.J.Pharmacol.Chemoth. 32, 201 (1968)

GEORGE, C.F.; NAGLE, R.E.; PENTECOST, B.L.: Brit.med.J. 2, 402 - 404 (1970) "Practolol in treatment of angina pectoris.A double - blind trial"

GIBSON, D.; SOWTON, E.: Brit.med.J. 1, 213 (1968) "Effects of I.C.I.50172 in man during erect exercise"

HERXHEIMER, H.: J.Physiol. (Lond.) 109, 4P (1949) "Respiratory recording of asthmatic attacks induced and terminated artificially"

HERXHEIMER, H.: "Therapie des Asthma bronchiale" 2. Auflage, Benno Schwabe & Co Verlag, Basel / Stuttgart (1956)

HERXHEIMER, H.; STRESEMANN, E.: Arch.exp.Path.Pharmak. 241, 225 - 235 (1961) "Die Retention feuchter Aerosolteilchen in den Atemwegen bei Gesunden und Kranken mit Bronchialverengung"

HERXHEIMER, H.: Acta Allergol. 18, 1 (1963) "The value of simple lung function testa in asthmatic disease"

HERXHEIMER, H.: J.Physiol. (Lond.) 190, 41P (1967) "The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in guinea - pigs"

HERXHEIMER, H.; LANGER, I.: Klin.Wschr. 22, 1149 (1967) "Untersuchungen über die bronchokonstriktorische Wirkung des beta - Rezeptorblockers Propranolol bei Meerschweinchen und Patienten mit Asthma bronchiale"

HERXHEIMER, H.: Acta Allergol. 24, 326 - 332 (1969) "The effect of dilute antigenic aerosol in the provocation of bronchial spasm"

LANDS, A.M.; BROWN, T.G.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 116, 331 - 333 (1964) "A comparison of the cardiac stimulating and broncho-dilator actions of selected sympa-thomimetic amines"

LANDS, A.M.; ARNOLD, A.; McAUCLIFF,J.P.; LUDUENA, F.P.; BROWN, T.G.: Nature, Lond. 214, 597 - 598 (1967) "Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines"

LANGER, I.: J.Physiol. (Lond.) 190, 41P (1967) "The bronchoconstrictor action of pro-pranolol aerosol in asthmatic subjects"

LEONARDS, A.K.: Diss.Berlin (1965) "Der Maximale Exspirationsstrom. Untersuchung der Lungenfunktion bei Gesunden"

MACDONALD, A.G.; INGRAM, C.G.; McNEILL, R.S.: Brit.J.Anaesth. 39, 919 (1967) "The effect of propranolol on airway resistance"

MACDONALD, A.G.; McNEILL, R.S.: Brit.J.Anaesth. 40, 508 (1968) "A comparison of the effect on airway resistance of a new beta blocking drug, I.C.I.50,172 and propranolol"

McNEILL, R.S.: Lancet 2, 1101 (1964) "Effect of a beta - adrenergic - blocking agent, propranolol, on asthmatics"

McNEILL, R.S.; INGRAM, C.G.: Amer.J.Cardiol. 18, 473 (1966) "Effect of propranolol on ventilatory function"

MEIER, J.; LYDTIN, H.; ZÖLLNER, N.: Dtsch.med.Wschr. 91, 145 - 147 (1966) "Über die Wirkung von adrenergen beta - Rezeptorenblockern auf ventilatorische Funktionen bei obstruktiven Lungenkrankheiten"

MEIER, J.: Verhandlungsber. Dtsch. Ges. inn. Med. 75, (1969) "Über die Wirkung eines neuen beta - Rezeptorenblockers (I.C.I. 50.172) auf Kreislauf und Bronchialsystem"

OUELETTE, J.J.; REED, C.E.: J.Allergy 37, 102 (1966) "Effect of partial beta - adrenergic blockade on the bronchial response of hayfever subjects to ragweed aerosol"

PALMER, K.N.V.; LEGGE, J.S.; HAMILTON, W.F.D.; DIAMENT, M.L.: Lancet 2, 1092 - 1093 (1969) "Effect of a selective beta - adrenergic blocker in preventing falls in arterial oxygen tension following isoprenaline in asthmatic subjects"

POWLES, R.; SHINEBOURNE, E.; HAMER, J.: Thorax 24, 616 - 618 (1969) "Selective cardiac sympathetic blockade as an adjunct to bronchodilator therapy"

SANDLER, G.; CLAYTON, G.A.: Brit.med.J. 2,399 - 402 (1970) "Clinical evaluation of practolol, a new cardioselective beta - blocking agent in angina pectoris"

WRIGHT, B.M.; McKERROW, C.B.M.: Brit.med.J. 2, 1041 (1959) "Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity"

ZAID, G.; BEALL, S.N.: New Engl.J.Med. 275, 580 (1966) "Bronchial response to beta - adrenergic blockade"

Tab. 2a:

Pat. 1 (Ol.)

Änderungen von Vitalkapazität VK (ml) und Peak Expiratory Flow PEF (l/Min.) nach Inhalation von Practolol

Basalwerte: VK 2590 PEF 163

Min.nach Inhalation von 1.44 mg Practolol (≙ 1.15 mg retiniert)	Änderung von VK in % des Basalwertes	PEF
1'	- 7.5	- 17
5'	- 39.5	- 38.5
7'	———	- 45
Min.nach Inhalation von 1.2 mg Isoprenalin (≙ 0.96 mg retiniert) 1'	+ 11	+ 26
5'	+ 17	+ 16

Tab. 2b:

Pat. 1 (Ol.)

Änderungen von Vitalkapazität VK (ml) und Peak Expiratory Flow PEF (l/Min.) nach Inhalation von Practolol

Basalwerte: VK 2937 PEF 166

Min. nach Inhalation von 0.18 mg Practolol (≙ 0.14 mg retiniert)	Änderung von VK in % des Basalwertes	Änderung von PEF in % des Basalwertes
1'	- 10	± 0
5'	- 23.5	- 24.5
Min. nach Inhalation von 0.72 mg Isoprenalin (≙ 0.58 mg retiniert)		
1'	+ 3	+ 4
5'	+ 8	+ 8

erungen von Vitalkapazität VK (ml) und Peak Expiratory Flow PEF (l/Min.) nach Inhalation von Practolol

2 (G_2)

lwerte: VK 2370 PEF 200

nach lation von tolol	Änderung von VK PEF in % des Basalwertes	Änderung von VK PEF in % des Basalwertes	Änderung von VK PEF in % des Basalwertes	Änderung von VK PEF in % des Basalwertes
s von tolol	0.74 mg (≙ 0.59 mg *)	2.22 mg (≙ 1.78 mg *)	5.92 mg (≙ 4.74 mg *)	13.32 mg (≙ 10.66 mg *)
1'	+ 4 - 10	- 7 - 22.5	- 18 - 32.5	- 24 - 40
5'			- 20 - 30	
10'	- 9.5 - 22.5	- 13.5 - 15		
20'				- 21 -45
1' nach ation von mg (≙1.15mg*) enalin	+ 14 ± 0			

3 (H_2)

werte: VK 3300 PEF 165

1'	+ 4.5 + 6	- 12 - 49		

Tab. 4:

Pat. 4 (Or.)

Änderungen des Peak Expiratory Flow PEF (l/Min.) in % des Basalwertes nach der Inhalation von Practolol

Basalwert: PEF 480

Min.nach Inhalation von Practolol	1'	5'	10'
0.74 mg (≙ 0.59 mg +)	- 7		- 4
2.22 mg (≙ 1.78 mg +)	- 7.5		- 11.5
5.92 mg (≙ 4.74 mg +)	- 12.5	- 15.5	- 13.5
13.32 mg (≙10.66 mg +)	- 13.5	- 14.5	- 23
Min.nach Inhalation von 1.17 mg (≙ 0.94 mg +) Isoprenalin	± 0	+ 5	

+ = retiniert

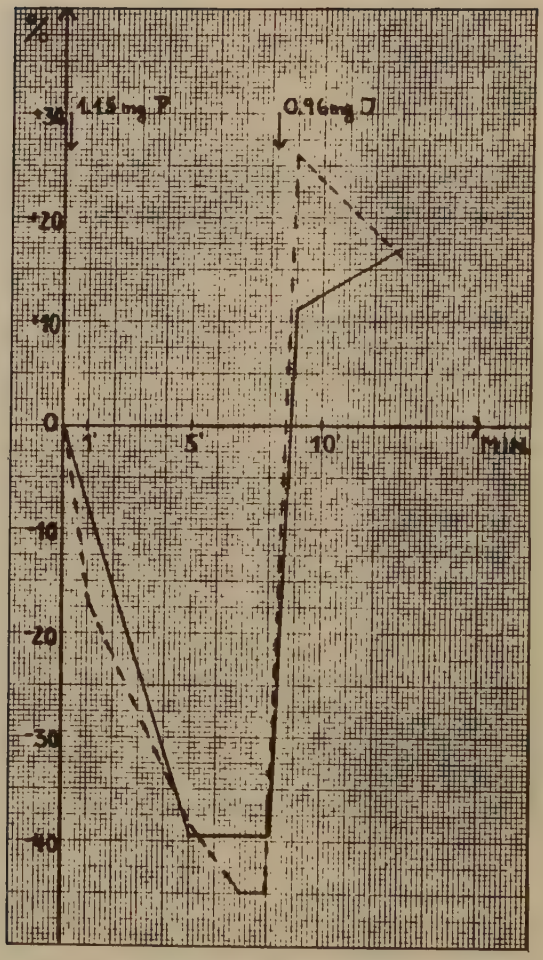


Abb. 2a: Prozentuale Änderung der Vitalkapazität und des Peak Expiratory Flow nach Inhalation von Practolol (P) und Isoprenalin (I).

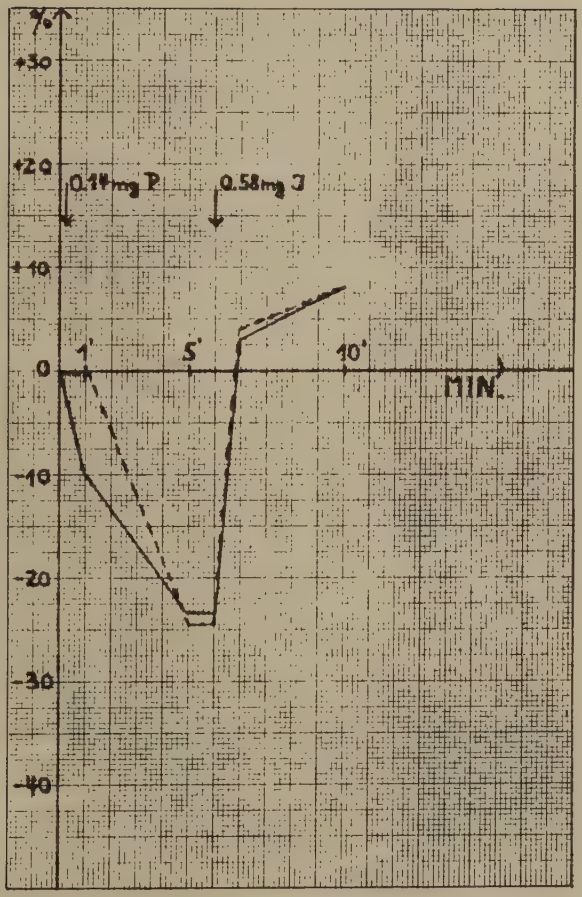


Abb. 2b: Prozentuale Änderung der Vitalkapazität und des Peak Expiratory Flow nach Inhalation von Practolol (P) und Isoprenalin (I).

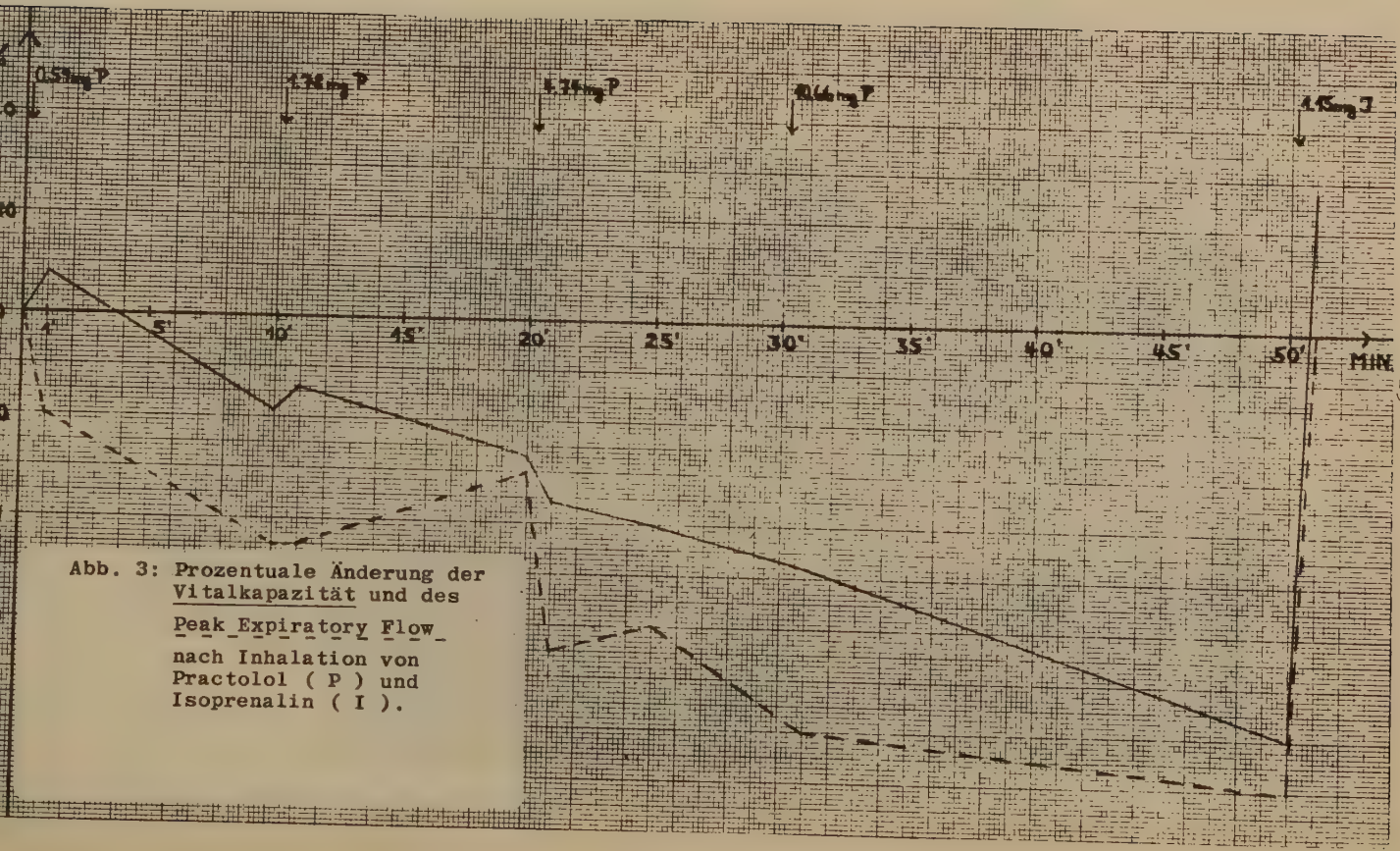


Abb. 3: Prozentuale Änderung der Vitalkapazität und des Peak Expiratory Flow nach Inhalation von Practolol (P) und Isoprenalin (I).

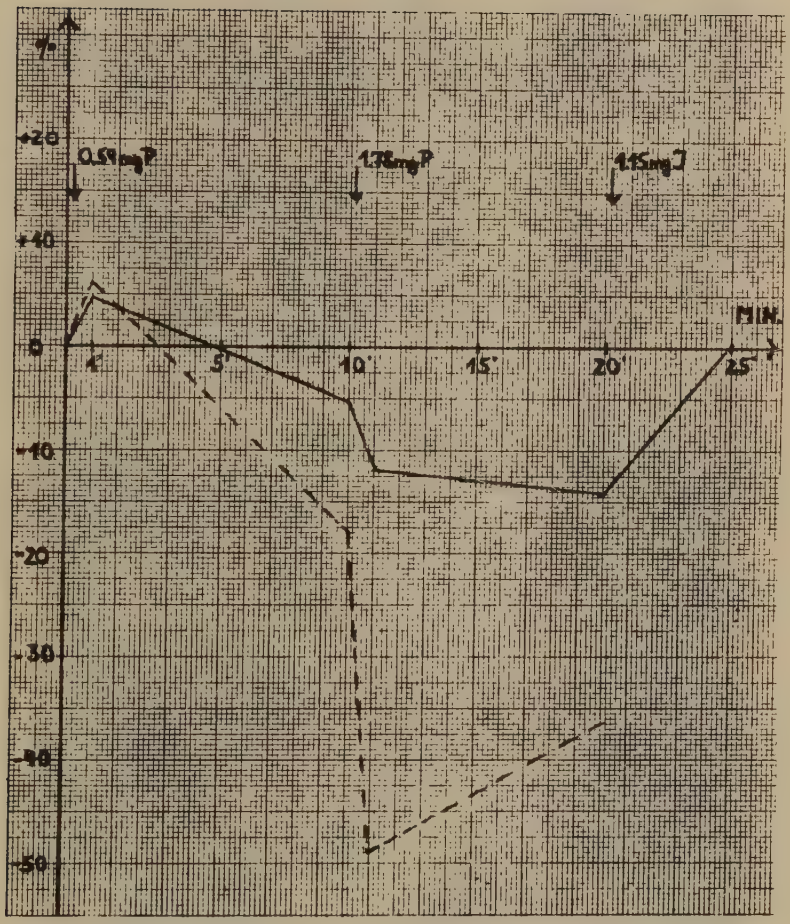


Abb. 4: Prozentuale Änderung der Vitalkapazität und des Peak Expiratory Flow nach Inhalation von Practolol (P) und Isoprenalin (I).

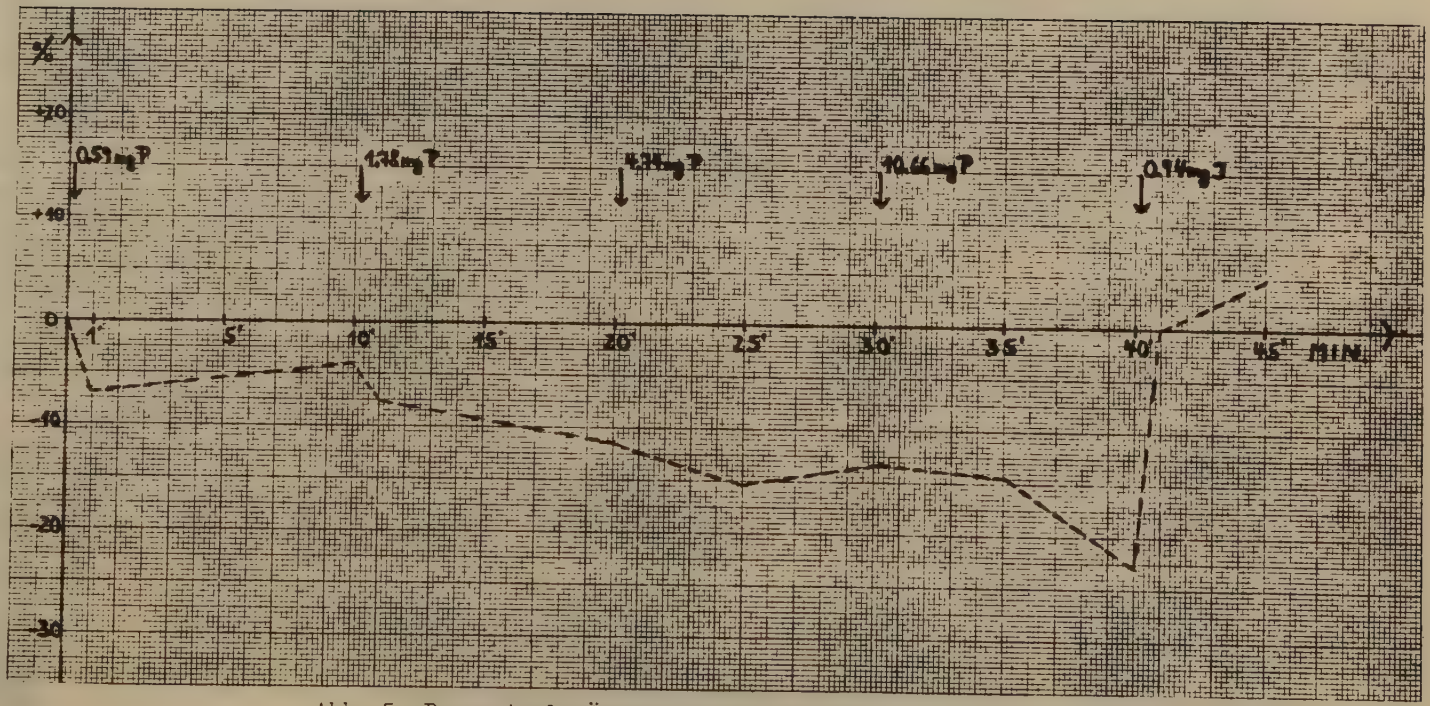


Abb. 5: Prozentuale Änderung des Peak Expiratory Flow nach der Inhalation von Practolol (P) und Isoprenalin (I).

Herrn Professor Dr.med. H. Herxheimer
möchte ich sehr herzlich danken für
die Überlassung dieser Arbeit sowie
für seine freundliche Unterstützung
bei ihrer Durchführung.

Lebenslauf

Am 8. Februar 1942 wurde ich als Tochter des Oberbaurat, Dipl. - Ing. Heinrich Rötscher und seiner Ehefrau Waltraud, geb. Doht, in Berlin geboren. Dort besuchte ich vom Herbst 1948 bis Ostern 1952 die Grundschule und von Ostern 1952 bis zum Abitur im Februar 1961 die Franziskus - Oberschule, neusprachliches Gymnasium für Mädchen.

Vom Sommersemester 1961 ab studierte ich Medizin an der Freien Universität Berlin, wo ich am 14.9.1967 die ärztliche Prüfung ablegte.

Seit meiner Approbation am 2.1.1970 bin ich als Assistenzärztin an der Asthma - Poliklinik der Freien Universität Berlin tätig.